

мг/кг подкожно) погибло 2 самца из 31, а в группе с совместным действием этих веществ наблюдалась 100% гибель животных (N=15). Введение циклогексимида и L-NAME делали с интервалом 1 мин (N=5), с интервалом 30 минут (N=10). Снижение концентрации L-NAME до 5 мг/кг (вместо 30 мг/кг) в совместном действии с циклогексимидом привело к снижению смертности до 20% (N=5). Введение блокатора L-NAME мышам линии C57Bl/6 также увеличивало смертность. Так, отдельное введение циклогексимида (в дозе 100 мг/кг) вызвало гибель у 5 из 17 мышей, в то время как совместное введение циклогексимида и L-NAME (60 мг/кг) привело к 100% летальному исходу (N=5).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что блокада синтеза оксида азота с помощью L-NAME увеличивает токсичность циклогексимида. Возможно, это связано с нарушением работы печени, хотя участие других систем, в частности, сердечно-сосудистой, также нельзя исключать.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-01796.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВРЕМЕННОГО ХОДА КОНЦЕНТРАЦИИ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КОРЕ МОЗГА КРЫСЫ ПРИ ЭПИПИАЛЬНОЙ АППЛИКАЦИИ

Винокурова Дарья Евгеньевна¹, Захаров Андрей Викторович^{1,2},

Лебедева Юлия Анатольевна¹, Бурханова Гульшат Фоатовна¹,

Лотфуллина Наиля Зуфаровна¹, Чернова Ксения Андреевна¹,

Хазипов Рустем Нариманович^{1,3}, Валеева Гузель Равиловна¹

¹НИЛ Нейробиологии, Казанский федеральный университет, Россия

²Кафедра нормальной физиологии, Казанский государственный
медицинский университет, Россия, AnVZaharov@kpfu.ru

³INMED-INSERM U901, Марсель, Франция

Эпипиальная аппликация является удобным методом введения фармакологических агентов в кору головного мозга при исследовании веществ, для которых гематоэнцефалический барьер непроницаем. Однако пассивная диффузия вещества вглубь ткани мозга при такой аппликации может быть медленной и времена достижения необходимых концентраций на различных глубинах коры могут значительно возрасти. Для прояснения этих вопросов мы использовали комбинацию антагонистов рецепторов глутамата CNQX/dAPV, отслеживая параметры сенсорно-вызванных сигналов на разных глубинах как индикатор проникновения вещества. В своих экспериментах *in vivo* мы записывали вызванную активность по глубине бочёнковой коры крыс (P19-39), анестезированных уретаном.

В первую очередь было обнаружено, что CNQX/dAPV, прикладываемые на поверхность мозга, проявляют свою ингибиторную активность при гораздо более высокой концентрации (выше 170 мкМ CNQX и 700 мкМ dAPV), чем требуется в экспериментах на срезах мозга (~10 мкМ CNQX). При этом

эффект развивается с ярко выраженным градиентом по глубине коры. В поверхностных слоях (L2/3) подавление ответов до уровня 50% достигалось в течение первых двух-трёх минут, тогда как в инфрагранулярных на это требовалось не менее 15-20 минут.

На основании данных о степени подавления амплитуды сенсорных ответов мы попытались оценить концентрацию блокаторов в каждый момент времени на разных глубинах коры. Для этого были использованы литературные данные о концентрационной зависимости эффекта CNQX, полученные прямыми измерениями *in vitro* (Honore et al., 1988; Llano et al., 1991). Согласно этим данным блокирование половины всех рецепторов достигается при $C_{50}=0.4$ мкМ CNQX, а сама концентрационная зависимость хорошо описывается формулой $A=C_{50}/(C+C_{50})$, где A – нормированная по контролю амплитуда вызванного потенциала, C – концентрация антагониста. Выяснилось, что за 1 час присутствия CNQX/dAPV на поверхности коры концентрация максимального подавления амплитуды достигается лишь до глубины <1мм (соответствует L5).

Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности № 6.5520.2017/9.10

ФАРМАКОДИНАМИКА CNQX И D-APV В СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЕ КРЫС

Винокурова Дарья Евгеньевна, Захаров Андрей Викторович,
Лебедева Юлия Анатольевна, Лотфуллина Наиля Зуфаровна, Бурханова
Гульшат Фоатовна, Чернова Ксения Андреевна, Валеева Гузель Равилевна
Лаборатория нейробиологии, Казанский (Приволжский) Федеральный
Университет, Казань, Россия, dariavinokurova.kfu@gmail.com

Эпипиальная аппликация – один из подходов для доставки лекарств в кору головного мозга. Данный подход оказывается полезным в случае веществ, с трудом проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает неэффективной системную доставку. Однако вследствие медленной скорости диффузии в толще коры необходимая концентрация апплицируемого вещества при эпипиальной подаче может достигаться с разной скоростью в разных слоях коры. В связи с этим возникает вопрос о фармакодинамике веществ при их эпипиальной подаче. Для решения данного вопроса мы использовали комбинацию антагонистов ионотропных глутаматных рецепторов CNQX (6-циано-7-нитрокиноксалин-2,3-дион, блокатор AMPA/каинатных рецепторов) и d-APV (D-2-амино-5-фосфопентатоевая кислота, блокатор НМДА-рецепторов) в качестве модельных агентов. О скорости проникновения веществ судили по изменению уровня спонтанной и сенсорно-вызванной активности в различных слоях баррел коры крыс *in vivo*. Ингибиторные эффекты CNQX и d-APV наблюдались при концентрациях, которые на порядок превышали